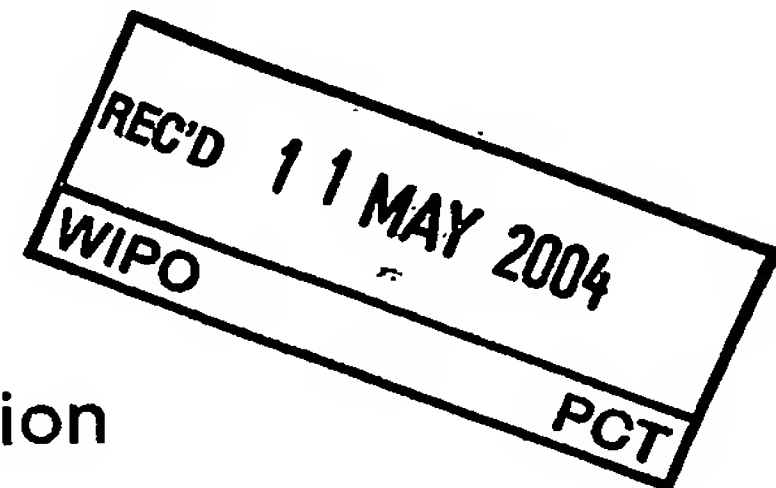




Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

PCT/IB04/50444
Office européen
des brevets



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101017.6

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 03101017.6
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 15.04.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards
GmbH
Steindamm 94
20099 Hamburg
ALLEMAGNE
Koninklijke Philips Electronics N.V.
Groenewoudseweg 1
5621 BA Eindhoven
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61B5/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC
NL PT RO SE SI SK TR

BESCHREIBUNGVERFAHREN ZUR ERMITTLUNG DER RÄUMLICHEN VERTEILUNG
MAGNETISCHER PARTIKEL

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung

5 magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts mit den Schritten:

- a) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 10 b) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- c) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- 15 d) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich.

20 Bildgebungsverfahren unter Einsatz von magnetischen Partikeln als Kontrastmittel sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise werden bei dem MRI-Verfahren (Magnet Resonance Imaging) Eisenoxide als Kontrastmittel verwendet, um die Relaxationszeiten zu beeinflussen.

Der DE 37 51 918 T2 ist ein Verfahren zur Gewinnung eines in-vivo-Bildes eines tierischen oder menschlichen Organs oder Gewebes mit Hilfe der Kernspinresonanztechnologie zu entnehmen, bei dem eine bildverbessernde Dosis eines Kernspintomographiekontrastmittels in Form eines auf bestimmte Weise herzustellenden superparamagnetischen Fluids eingesetzt

wird. Über das magnetische Kontrastmittel sollen die magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes in der Weise beeinflusst werden, dass die eingestrahlten Protonen ein verbessertes Relaxationsverhalten zeigen. Dabei lassen superparamagnetische und ferromagnetische Substanzen durch Reduzierung von T_2 das Magnetresonanzbild dunkler erscheinen.

- 5 Geeignete Kontrastmittel für die Kernspintomographie erfordern allerdings regelmäßig eine äußerst stabile Lösung, um die Empfindlichkeit der Kernresonanzmessung wirksam erhöhen zu können. Die Stabilität geeigneter wässriger Fluide von superparamagnetischen Eisenoxiden wird jedoch häufig durch ein Verklumpen in Folge magnetischer Anziehungskräfte zwischen den Partikeln erheblich eingeschränkt. Die DE 37 51 918 T2 schlägt nun ein
- 10 vierstufiges Verfahren für die Herstellung eines stabilen superparamagnetischen Fluids aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen vor. Dieses Verfahren ist sehr zeit- und kostenintensiv und bietet sich daher nicht notwendigerweise für Standarduntersuchungen an. Die mit diesem Verfahren gewonnenen magnetischen Partikel können zwar dazu beitragen den anatomischen und physiologischen Kontrast zu erhöhen, sind aber regelmäßig nicht geeignet,
- 15 um Parameter wie Temperatur und pH-Wert mittels der MRI-Technik genauer und schneller erfassbar zu machen. Zudem erfordert die Kernspintomographie den Einsatz sehr starker Magnetfelder mit einer hohen Homogenität. Hierfür wird üblicherweise auf supraleitende Spulen unter Verwendung einer Kühlung mit flüssigem Helium zurückgegriffen. Das Verfahren der Kernspintomographie ist folglich stets mit einem hohen
- 20 apparativen Aufwand verbunden.

- Gemäß Chupp und Swanson, „Medical Imaging with Laser Polarized Noble Gases“, Advances in Atomic, Molecular and Optical Physics, 45, 41 (2001), lassen sich die mittels Magnetresonanz (MR)- und Kernmagnetresonanz (NMR)-Verfahren generierten Signale um
- 25 mehrere Größenordnungen verstärken, wenn man mittels Laserstrahlung polarisierte Edelgase, insbesondere ^3He und ^{129}Xe , in das Untersuchungsgebiet einführt. Dabei eignet sich ^3He insbesondere für die Lungenbildgebung, während ^{129}Xe z.B. bei der Bildgebung von Organen zum Einsatz kommt. Die Herstellung dieser mittels Laserstrahlung polarisierten Edelgase ist apparativ anspruchsvoll. Zudem lassen sich nicht ohne weiteres sehr große
- 30 Mengen dieser polarisierten Edelgase herstellen. Außerdem sind stets besondere Vorkehrungen zu treffen, dass die polarisierten Edelgase nicht durch Sauerstoff, auch nicht in Spuren, verunreinigt sind, da dieses den signalverstärkenden Effekt in erheblichem Umfang zunichte machen würde.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Bildgebung unter Ausnutzung magnetischer Phänomene zur Verfügung zu stellen, mit dem sich auf apparativ einfache und demgemäß kostengünstige sowie reproduzierbare und präzise Weise Daten, insbesondere zur Bildgebung geeignete Daten, aus dem Untersuchungsbereich eines

5 Untersuchungsobjekts generieren lassen.

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts gefunden, umfassend die Schritte:

- 10 a) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
 - b) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in
15 dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
 - c) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
 - d) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der
20 räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich,
- wobei die magnetischen Partikel in einer Suspension, als Aerosol, in Form eines, insbesondere verdünnten, Pulvers, mit einer Umhüllung oder, insbesondere dünnen, Beschichtung versehen, in mindestens einer Kapsel vorliegend, gekoppelt an Zellen, insbesondere an weiße oder rote
- 25 Blutkörperchen, Immunzellen oder Tumorzellen oder Stammzellen, oder an Wirkstoffen, Medikamenten, Antikörpern, Transplantaten oder Lebewesen, oder in Form einer, insbesondere flüssigen, Vorstufe in den Untersuchungsbereich eingebracht werden und/oder in diesem vorliegen.
- 30 Dabei kann in einer Ausführungsform vorgesehen sein, dass die Schritte b) bis d) mindestens einmal wiederholt werden.

Die in einer Suspension vorliegenden magnetischen Partikel sind zum Beispiel für eine intravenöse Injektion geeignet, während in Form eines Aerosols vorliegende magnetische Partikel für die Lungenbildgebung bzw. die Bildgebung des Atmungssystems bevorzugt sind.

- 5 Magnetische Partikel, die in Form eines Pulvers, insbesondere eines verdünnten Pulvers vorliegen, können entweder direkt oder als Suspension oder Aerosol in den Untersuchungsbereich eingeführt werden. Durch Umhüllung oder, insbesondere dünne, Beschichtung von magnetischen Partikeln kann ein Verklumpen bzw. Agglomerieren der Partikel während der Lagerung oder des Einbringens oder Vorliegens in den Untersuchungsbereich verhindert
- 10 werden. Bevorzugt wird auf temporäre Beschichtungen oder Umhüllungen zurückgegriffen. Temporäre Beschichtungen bzw. Umhüllungen können z.B. aus Polysacchariden wie Dextran oder aus viskosen Gelen bestehen und sich unter den Gegebenheiten im Untersuchungsgebiet teilweise oder vollständig auflösen.
- 15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform liegen die magnetischen Partikel in einer Kapsel vor und werden in dieser Form in das Untersuchungsgebiet eingebracht. Als Kapselmateriale kommt ein solches in Frage, dass sich unter bestimmten Gegebenheiten im Untersuchungsbereich, z.B. bei einem bestimmten pH-Wert oder bei einer bestimmten Temperatur, zersetzt und die Partikel freigibt. Des weiteren kann ein Kapselmateriale gewählt werden, das sich bei
- 20 Beaufschlagung mit Ultraschall oder Licht auflöst.

- Des weiteren kann erfindungsgemäß vorgesehen sein, die magnetischen Partikel gekoppelt an Zellen, insbesondere an z.B. weiße oder rote Blutkörperchen, Immunzellen, Tumorzellen und/oder Stammzellen, in den Untersuchungsbereich einzubringen. Durch die Anbindung von
- 25 magnetischen Partikeln an weißen Blutkörperchen bzw. Immunzellen wird die exakte Lokalisierung und Bildwiedergabe von Entzündungsherden ermöglicht. Die Anknüpfung magnetischer Partikel, insbesondere von magnetischen Nanopartikeln, an Blutzellen findet sich z.B. bei Groß et al., in „Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“, Münster, 2000, beschrieben. Indem man diese Partikel an Tumorzellen oder Antikörper
- 30 ankoppelt, gelingt eine sehr exakte Kontrolle des Tumorwachstums bzw. der Fortpflanzung

von Tumoren oder der Metastasenbildung. Ferner sind Darreichungsformen bevorzugt, bei denen magnetische Partikel an Medikamenten, Transplantaten oder Lebewesen gekoppelt in den Untersuchungsbereich eingebracht werden und/oder in diesem vorliegen. Auf diese Weise lässt sich ohne weiteres verfolgen, an welchen Ort in dem Untersuchungsbereich und über
5 welchen Weg und mit welcher Geschwindigkeit die an die magnetischen Partikel gekoppelten Objekte transportiert werden. Als mit magnetischen Partikeln markierte Lebewesen kommen z.B. Bakterien oder auch Insekten, beispielsweise Läuse, in Betracht.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Vorstufen von magnetischen Partikeln
10 in den Untersuchungsbereich eingebracht. Dieses hat den Vorteil, dass nicht mehr nur in fester Form vorliegende magnetische Partikel in den Untersuchungsbereich eingeführt werden müssen, sondern dass dieses über geeignete Lösungen geschehen kann. In einer bevorzugten Ausgestaltung ist dabei vorgesehen, dass eine Vorstufe, umfassend eine erste wässrige Lösung, enthaltend FeCl_2 und FeCl_3 , und eine zweite wässrige Lösung, enthaltend
15 NaOH , in den Untersuchungsbereich eingebracht werden, wobei die erste und zweite Lösung unter Ausbildung von magnetischen Partikeln miteinander in Kontakt treten. Bei dieser Darreichungsform können Untersuchungsobjekte untersucht werden, in die auf andere Weise magnetische Partikel nicht eingetragen werden können. Beispielsweise kommen Kunststoffwerkstoffe oder Keramikwerkstoffe in Betracht, die sich mit dem erfindungs-
20 gemäßen Verfahren z.B. auf Haarrisse untersuchen lassen. Die beschriebene flüssige Vorstufe kann in solche Risse eindringen und bildet erst hiernach magnetische Partikel im Inneren der untersuchten Objekte aus. Die geschilderte Darreichungsform eignet sich ebenfalls besonders gut für die Untersuchung oder Vermessung von Bohrlöchern oder anderen Hohlräumen.

25 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel superparamagnetische Partikel oder ferromagnetische Partikel, insbesondere in Form von Plättchen oder Nadeln, darstellen.

Grundsätzlich kommen als Untersuchungsbereiche solche in Betracht, in denen sich die
30 dargestellten Darreichungsformen einbringen lassen. Dabei kann weiterhin vorgesehen sein, dass der Untersuchungsbereich in der Lunge, den Nasennebenhöhlen oder weiteren Teilen des Atmungssystems, im Magen-Darm-Trakt, dem Ohrinneren, in der Blase, der Vagina, den

Milchdrüsen, dem Gefäßsystem, insbesondere dem Herzen, der Leber, der Milz, dem Lymphsystem, dem Knochenmark sowie insbesondere in entzündeten Organen und/oder Tumoren vorliegt.

- 5 Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass der Untersuchungsbereich in Bohrlöchern oder in Werkstoffen aus Kunststoff oder Keramik vorliegt.

- 10 Des weiteren kann das Untersuchungsobjekt, in dem der Untersuchungsbereich vorliegt, einen Polymerwerkstoff, insbesondere ein thermoplastisches Polymer oder einen Polymerblend, eine Polymerschmelze, einen Mikroorganismus, eine Pflanze, einen Pflanzenbestandteil, ein Lebewesen oder einen Bestandteil eines Lebewesens darstellen.

- 15 Es hat sich als zweckmäßig herausgestellt, wenn zumindest ein Teil der magnetischen Partikel anisotrope Eigenschaften aufweist.

- 20 Dabei kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, dessen Ummagnetisierung im wesentlichen mittels Brown'scher Rotation oder mittels Neel-Rotation erfolgt.

In einer weiteren geeigneten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens stellt das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw. Multidomänenpartikel dar.

- 25 In einer weiteren Ausführungsform umfassen die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe.

- 30 Dabei kann vorgesehen sein, dass die hartmagnetische Werkstoffe Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$) darstellen.

Gemäß einem weiteren Aspekt des Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung thermisch, chemisch, biochemisch, mittels elektromagnetischer Strahlung oder Ultraschall und/oder mechanisch abbaubar oder auflösbar ist.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird weiterhin gelöst durch eine Verkapselung, enthaltend magnetische Partikel.

- 5 Grundsätzlich kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ein beliebiges Objekt untersucht werden, unabhängig von der Zusammensetzung, Konsistenz, Form oder Größe. Beispielsweise lassen sich ohne weiteres flüssige, viskose und feste Untersuchungsobjekte mit dem erfindungsgemäßen Verfahren analysieren.
- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren macht Gebrauch von dem Umstand, dass magnetische Partikel, die nicht in Sättigung vorliegen, durch ein äußeres Magnetfeld beeinflusst werden können, wobei sich deren Reaktion auf das äußere Magnetfeld detektieren lässt. Auf diese Weise sind Rückschlüsse über das Umfeld, in dem die magnetischen Partikel vorliegen, möglich. Eine Reaktion auf ein bzw. eine Wechselwirkung mit einem angelegten äußeren
- 15 Feld, d.h. eine Ummagnetisierung, findet bei einem insbesondere anisotropen magnetischen Partikel insbesondere dann besonders leicht statt, wenn dieses Partikel nicht durch äußere, z.B. mechanische, Einflüsse an einer Ausrichtung in Richtung der Feldlinien des äußeren Magnetfeldes gehindert wird. Insoweit das Verhalten der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich maßgeblich von deren unmittelbaren Umgebung abhängt, lässt sich
- 20 beispielsweise exakt detektieren, wann dieses magnetische Partikel seinen Zustand ändert bzw. an Beweglichkeit gewinnt oder verliert.

Das erfindungsgemäße Verfahren macht dabei im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen

25 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser Anordnung wird hiermit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das

30 Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld

genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei
5 einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter,
10 dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ableiten.

Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw. zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich
15 und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche
20 Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden, mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber mindestens eine gesonderte Spule benutzt.

Bei Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche mittels eines zeitlich veränderlichen
25 Magnetfeldes kann dabei in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal induziert werden. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig gestalten, als die im Untersuchungsbereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich
30 induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses lässt sich jedoch dadurch vermeiden, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband auf den Untersuchungsbereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird.

- Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich infolge der Nichtlinearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliche Magnetfeld dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste
- 5 Frequenzband nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschwingung. Hingegen enthält das zweite Frequenzband neben dieser Grundschwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen Grundschwingung, die zur Auswertung herangezogen werden können.
- 10 Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Unter-
- 15 suchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im
- 20 Zustand der Sättigung.

- Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-
- 25 Spulenordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.
- 30 Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits zur Erzeugung des Magnetfeldes im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulen-
- 35 anordnung entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt.

Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden.

- Die Amplitude der in der Spulenanordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller
5 sich die Position des Feld-Nullpunktes im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller
sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld
ändert. Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu
erzeugen, dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Unter-
suchungsbereichs zu verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist,
10 um Signale mit einer ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür
solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten,
dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld
zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld
zeitlich schnell und mit niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unter-
15 schiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder –
vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass
die Feldänderungen so schnell sein können (z.B. >20 kHz), dass sie oberhalb der mensch-
lichen Hörgrenze liegen. Dabei kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder
im Untersuchungsbereich im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die
20 Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres
Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern ver-
läuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist
ebenfalls eine Anordnung mit einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von
dem der Spulenanordnung induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten
25 Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das
höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt.
Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in
dem die Magnetisierung von dem nicht gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht,
nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt, dass ein z.B. ein zeitlich sinusförmig ver-
30 laufendes Magnetfeld mit der Frequenz f im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich
veränderliche Induktion mit der Frequenz f (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der
Frequenz f (Oberwellen bzw. höhere Harmonische) hervorruft. Die Auswertung der
Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur Verschiebung des
feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die Auswertung hat.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße

5 Verfahren geeignet.

Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen. Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder
10 darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter Konzentrationsangaben, Temperatur, Druck oder pH-Wert mit hoher Genauigkeit und Auflösung bestimmen.

15 Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Mindestdipolmoment verfügen. Der Begriff magnetische Partikel im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt auch magnetisierbare Partikel.

25 Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe)
30 Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipolmoment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung möglichst große Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, das mittels Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

5

Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere

10 Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit (Fe_3O_4), Maghämīt (? - Fe_2O_3) und/oder nichtstöchiometrische magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, insbesondere wenn eine schnelle, auf die Neel-Rotation zurückgehende Ummagnetisierung gewünscht ist, dass die Monodomänenpartikel eine

15 niedrige effektive Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden. Im vorgenannten Fall erfordert eine Änderung der Magnetisierungsrichtung keine Drehung der Partikel. Alternativ können auch Monodomänenpartikel mit hoher effektiver Anisotropie verwendet werden, wenn angestrebt wird, dass die Ummagnetisierung bei

20 Anlegen eines äußeren Magnetfeldes durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation erfolgen soll. Vor allem solche Partikel, deren Ummagnetisierung sowohl auf Neel-Rotation als auch auf Brown'scher-Rotation beruht, eignen sich insbesondere für Viskositätsmessungen.

Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr-

25 bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann. Geeigneterweise verfügen derartige Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen

30 Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung haben den Vorteil,

dass sie beliebig geformt sein können, um im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden zu können. Weisen sie eine asymmetrische äußere Form auf, eignen sie sich insbesondere auch für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsgebiet. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung sind vorteilhafterweise
5 derart zu gestalten, dass der Entmagnetisierungsfaktor klein wird. Hierbei kommen sowohl symmetrische als auch asymmetrische Formen in Betracht. Beispielsweise kann ein weichmagnetischer Wirkstoff mit hoher Sättigungsmagnetisierung als dünne Beschichtung auf einer Kugel oder einem Würfel, die selber nicht magnetisierbar sind, aufgebracht sein. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung, die eine
10 asymmetrische Form, z.B. in Form von Platten oder Nadel haben, können wiederum für Viskositätsmessungen herangezogen werden.

Demnach eignen sich insbesondere Monodomänenpartikel, deren Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche-Rotation erfolgt, sowie weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner oder großer Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische äußere Form auf-
15 weisen, für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsbereich.

Wie bereits ausgeführt, umfassen die magnetischen Partikel ebenfalls solche Partikel mit einem nicht magnetischen Kern und einer Beschichtung aus einem magnetischen Material. Des weiteren kommen somit grundsätzlich solche magnetischen Partikel in Betracht, die über eine niedrige effektive Anisotropie, wie auch solche, die über eine hohe effektive
20 Anisotropie verfügen. Bei Halbhartmagneten sowie insbesondere Hartmagneten ist regelmäßig eine hohe Koerzitivkraft H_c erforderlich, um die Magnetisierung auf Null zu bringen. Geeignete hartmagnetische Werkstoffe umfassen Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$).

Eine bevorzugte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens zeichnet sich dadurch aus,
25 dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung der eingesetzten magnetischen Partikel thermisch, chemisch, biochemisch, mittels elektromagnetischer Strahlung oder Ultraschall und/oder mechanisch abbaubar oder auflösbar ist.

Dabei kann vorgesehen sein, dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung Poly-
30 saccharide, Stärke, insbesondere Dextrine oder Cyclodextrine, Wachse, Öle, Fette, Glycerin, Gele oder Kunststoffe, insbesondere thermoplastische Polymere oder deren Blends, umfaßt.

Ferner kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel zumindest partiell eine Beschichtung oder Umhüllung aus mindestens einem Protein, Polypeptid, Antikörper und/oder Organosilanen aufweist.

5

Die Beschichtung von magnetischen Partikeln mit biologisch abbaubaren Materialien, z.B. mit Dextranen und Proteinen, findet sich in der DE 37 51 918 T2 beschrieben. Partikelbeschichtungen mit organischen Polymeren sind ferner bei Shen et al., J. Magn. Magn. Mater. 1999, 194, Seiten 37 ff., sowie bei Del Gratta et al., Phys. Med. Biol. 1995, 40, 10 Seiten 671 ff., offenbart. Die Beschichtung von magnetischen Partikeln ist ebenfalls der EP 186 616 A1 zu entnehmen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass sich für das vorliegend beschriebene magnetische Bildgebungsverfahren unter Verwendung von magnetischen Partikeln in einem Gradientenmagnetfeld vielfältige Darreichungsformen einsetzen 15 lassen, wobei das Verfahren für jede Analyseaufgabe eine spezifische Darreichungsform für die magnetischen Partikel zulässt.

Die in der voranstehenden Beschreibung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale 20 der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts mit den Schritten:
- 5 a) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 10 b) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- 15 c) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- d) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im
- 20 Untersuchungsbereich,
- wobei die magnetischen Partikel in einer Suspension, als Aerosol, in Form eines, insbesondere verdünnten, Pulvers, mit einer Umhüllung oder, insbesondere dünnen, Beschichtung versehen, in mindestens einer Kapsel vorliegend, gekoppelt an Zellen, insbesondere an weiße oder rote Blutkörperchen, Immunzellen oder Tumorzellen oder Stammzellen, oder an Wirkstoffen, Medikamenten, Antikörpern, Transplantaten oder Lebewesen, oder in Form einer, insbesondere flüssigen, Vorstufe in den Untersuchungsbereich eingebracht werden und/oder in diesem vorliegen.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Vorstufe eine erste wässrige Lösung, enthaltend FeCl_2 und FeCl_3 , und eine
5 zweite wässrige Lösung, enthaltend NaOH , umfasst, und dass die erste und zweite
Lösung im Untersuchungsbereich miteinander in Kontakt gebracht werden unter
Ausbildung von magnetischen Partikeln.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
10 dadurch gekennzeichnet,
dass die magnetischen Partikel superparamagnetische Partikel oder ferromagnetische
Partikel, insbesondere in Form von Plättchen oder Nadeln, darstellen.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
15 dadurch gekennzeichnet,
dass der Untersuchungsbereich in der Lunge, den Nasennebenhöhlen oder weiteren
Teilen des Atmungssystems, im Magen-Darm-Trakt, dem Ohrinneren, in der Blase, der
Vagina, den Milchdrüsen, dem Gefäßsystem, insbesondere dem Herzen, der Leber,
der Milz, dem Lymphsystem, dem Knochenmark sowie insbesondere in entzündeten
20 Organen und/oder Tumoren vorliegt.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Untersuchungsbereich in Bohrlöchern oder in Werkstoffen aus Kunststoff
25 oder Keramik vorliegt.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Schritte b) bis d) mindestens einmal wiederholt werden.
- 5 7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Untersuchungsobjekt einen Polymerwerkstoff, insbesondere ein
thermoplastisches Polymer oder einen Polymerblend, eine Polymerschmelze, einen
Mikroorganismus, eine Pflanze, einen Pflanzenbestandteil, ein Lebewesen oder einen
10 Bestandteil eines Lebewesens darstellt.
8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass zumindest ein Teil der magnetischen Partikel anisotrope Eigenschaften aufweist.
15
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, dessen
Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation und/oder mittels Neel-Rotation
20 erfolgt.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw.
25 Multidomänenpartikel darstellt.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe umfassen.

12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die hartmagnetische Werkstoffe Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen
sowie Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$) umfassen.
13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Material für die Umhüllung oder Beschichtung thermisch, chemisch,
biochemisch, mittels elektromagnetischer Strahlung oder Ultraschall und/oder
mechanisch abbaubar oder auflösbar ist.
-
14. Verkapselung, enthaltend magnetische Partikel.

ZUSAMMENFASSUNGVERFAHREN ZUR ERMITTLUNG DER RÄUMLICHEN VERTEILUNG
MAGNETISCHER PARTIKEL

Verfahren zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in einem

5 Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts mit den Schritten:

a) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,

10 b) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,

c) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und

15 d) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung und/oder der Beweglichkeit der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich,

wobei die magnetischen Partikel in einer Suspension, als Aerosol, in Form eines, insbesondere verdünnten, Pulvers, mit einer Umhüllung oder, insbesondere dünnen, Beschichtung versehen,

20 in mindestens einer Kapsel vorliegend, gekoppelt an Zellen, insbesondere an weiße oder rote Blutkörperchen, Immunzellen oder Tumorzellen oder Stammzellen, oder am Wirkstoffen, Medikamenten, Antikörpern, Transplantaten oder Lebewesen, oder in Form einer Vorstufe in den Untersuchungsbereich eingebracht werden und/oder in diesem vorliegen.

PCT/IB2004/050444

